

THESIS

München

1964

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Kasuistische Studie zur Klinik der Hepatitis Epidemica

(Untersuchungen an 278 Hepatitiskranken)

von

EGON HANS MAYER

München 1964

Aus der I. Med. Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Schwegk

Kasuistische Studie zur Klinik der

HEPATITIS EPIDEMICA

(Untersuchung an 278 Hepatitiskranken)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Egon Hans Mayer

aus

E i s e n h o f e n

Jahr

1 9 6 4

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
M ü n c h e n

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. W. Lang
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Schwiegk
Dekan:	Prof. Dr. R. Bachmann
Tag der mündlichen Prüfung: 14. 1. 1964	

Inhaltsverzeichnis

- A. EINLEITUNG
- B. ZIEL DER ARBEIT
- C. BESCHREIBUNG DES BEOBACHTUNGSMATERIALS
- D. ERGEBNISSE
 - I. Zusammenhang zwischen Alter und
 - 1. Ikterusdauer
 - 2. Behandlungsdauer
 - 3. Dauer des Prodromalstadiums
 - 4. Erkrankungsdauer
 - II. Dauer des Ikterus, der Behandlung, der Prodromi und der Erkrankung
 - III. Berufsdisposition und Kontakterkrankungen
 - IV. Der Einfluß der Erkrankung auf die Blut- und Serum-eiweißzusammensetzung
 - 1. Die leukocytaire Reaktion
 - 2. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
 - 3. Das Gesamteiweiß
 - 4. Die Gamma-Globuline
 - 5. Die Gamma-Globuline und die Ikterusdauer
 - 6. Die Rückbildungsgeschwindigkeit der Gamma-Globuline
 - 7. Der Serumeisenspiegel
 - 8. Der Thymoltrübungstest
 - 9. Das Serumbilirubin
 - 10. Über Höhe u. Dauer des vermehrten Gallenfarbstoffs im Blut
 - 11. Der Bilirubinspiegel und die alkalische Phosphatase
 - V. Transaminasen und Cholinesterase bei Hepatitis
 - 1. Transaminasen
 - a) Transaminasen und Patientenalter
 - b) Transaminasen und Ikterusdauer
 - 2. Cholinesterase
 - a) Cholinesterase und Transaminasen
 - b) Cholinesterase und Gamma-Globuline
 - c) Cholinesterase und Alter der Patienten
 - d) Cholinesterase und Ikterusdauer

VI. Die Corticoidtherapie

1. Die Corticoidmedikation
2. Der Effekt der Corticoidtherapie

E. ZUSAMMENFASSUNG UND ERGEBNISSE

F. LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

Die Erkenntnis, daß es sich bei der Hepatitis epidemica um eine Viruserkrankung handelt, stammt erst aus den Jahren des zweiten Weltkriegs, mit der ungeheuren Zunahme der Erkrankung in allen Teilen der Welt.

Schon der erste Weltkrieg zeigte neue Epidemien (2), eine ganz besondere Zunahme trat aber erst im Verlauf des zweiten Weltkriegs (7) auf.

Die Erkrankungszahl war im deutschen Heer so stark, daß der Anteil an der Zahl aller Erkrankungen durch die Hepatitis epidemica ca. 6 % überstieg (30). Im amerikanischen Heer wurden die Erkrankungszahlen nur noch von Malaria und Geschlechtskrankheiten übertroffen (35).

Da es sich um eine Infektionskrankheit handelt, bei der die Kontaktinfektion eine hervorstechende Rolle spielt, wird die Krankheit immer dann günstige Bedingungen finden, wenn Menschenmassen auf engem Raum zusammengedrängt sind und - meist damit verbunden - die Resistenz der Infektionsgefährdeten und die hygienischen Verhältnisse nicht die besten sind. Diese Bedingungen sind in Kriegszeiten gegeben und auch die Umstände nach dem zweiten Weltkrieg - Flüchtlingslager usw. - haben die Voraussetzungen zu Epidemien geschaffen und damit die Möglichkeit, um die Hepatitis zur Konkurrentin der Maserninfektion, der bis dahin am häufigsten vorkommenden Infektionskrankheit, werden zu lassen.

Während des zweiten Weltkriegs hat sich die Hepatitis über die ganze Welt ausgebreitet, so daß man heute mit Recht von einer Pandemie sprechen kann. In Westdeutschland erkranken nach Henneberg (8) jährlich rund 120.000 Personen an Hepatitis epidemica. Da es sich nur um die erkannten - die Hepatitis epidemica verläuft bekanntlich nicht selten abortiv ohne Ikterus - und erfaßten Hepatitis epidemica-Fälle handelt, ist die Zahl der Erkrankten wahrscheinlich wesentlich höher. (Die seit dem 1. Januar 1962 bestehende Meldepflicht für Hepatitis epidemica wird die künftigen Statistiken dahingehend korrigieren).

B. ZIEL DER ARBEIT

Da die Hepatitis epidemica zu den heute häufigsten Infektionskrankheiten gehört und die Folgeerscheinungen nicht so unbedeutend sind wie früher angenommen, sollen hier die Ergebnisse einer an 278 Patienten vorgenommenen kasuistischen Studie zur Klinik der Hepatitis epidemica vorgelegt werden.

Zunächst sollen die epidemiologischen, klinischen und biochemischen Grundtatsachen umrissen werden, bevor über die eigentliche Untersuchung berichtet wird.

Die Diagnose der akuten Hepatitis epidemica stützt sich heute auf den klinischen Befund, auf biochemische Blutuntersuchungen und gelegentlich bei unklaren Fällen auf histologische Befunde bei der Leberpunktion.

Die Dauer der Inkubation wechselt zwischen zwei und fünf Wochen, wobei eine wesentlich längere Inkubationszeit zwischen 70 und 160 Tagen auf eine Infektion mit dem die homologe Serumhepatitis verursachenden Virus B hinweisen soll. Es sind in der Epidemiologie jahreszeitliche Schwankungen zu finden, mit einem Gipfel der Erkrankungshäufigkeit in den Herbstmonaten und einem niedrigeren zweiten Gipfel gegen den Monat März zu (33).

Besonders gefährdet sind Menschen in schlechtem Ernährungszustand und mit schweren körperlichen und seelischen Beanspruchungen (29; 33). (Siehe oben).

Die Immunität soll lebenslänglich bestehen, allerdings existiert nach bestandener Hepatitis epidemica keine Immunität gegenüber der Infektion durch Virus B.

Dem ikterischen Stadium geht ein Prodromalstadium voraus, das in Form von grippeähnlichen Symptomen der oberen Atemwege gemeinsam mit Magen- und Darmerscheinungen zutage tritt. Müdigkeit, dyspeptische Beschwerden und gelegentlich rheumatoide Affektionen stehen im Vordergrund (siehe dazu S.19). Zwei bis drei Tage später tritt Ikterus auf, der in leichteren Fällen 8 - 10 Tage, bei der Mehrzahl der Fälle 4 - 6 Wochen dauert. Die anikterische Verlaufsform ist von nicht

geringer Bedeutung, da sie - unerkannt und unbehandelt - keine Abheilung erfahren kann und damit der Übergang in die chronische Hepatitis ermöglicht wird. Für die rechtzeitige Erkennung der Hepatitis epidemica ist daher die Anwendung feinsten Funktionsproben (Transaminasen usw.) und für ungeklärte Fälle die Leberpunktion erforderlich. Das erste pathologische Ergebnis der Leberfunktionsprüfung ist eine vermehrte Bromsulfaleinretention, die bald von einer Bilirubinurie gefolgt wird, bevor das Bilirubin im Serum ansteigt. Im vollentwickelten Stadium sind die Ergebnisse fast aller Funktionsprüfungen pathologisch, die eine Leberzellschädigung anzeigen. Die Ergebnisse der Thymoltrübung und Kephaleinflockung sind am häufigsten abwegig. Es tritt eine Bilirubinurie auf, während das Serumalbumin die Cholinesterase und das Prothrombin herabgesetzt, das Gammaglobulin und die Zinksulfattrübung gering vermehrt und die Betaglobuline leicht erhöht sind. Die alkalische Phosphatase ist verstärkt, liegt jedoch selten über 10 Bodanski-Einheiten.

Die Ausscheidung von Urobilinogen im Harn weist einen biphasischen Verlauf auf, insofern, als früh im ikterischen Stadium die Ausscheidung vermehrt ist; sie fällt auf der Höhe der Erkrankung ab und schwindet fast völlig über eine unterschiedlich lange Zeit. Gleichzeitig schwindet Urobilinogen aus dem Stuhl.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist im Frühstadium normal, steigt jedoch später an und fällt während der Rekonvaleszenz wieder ab. Die Zahl der roten Blutkörperchen ändert sich nicht, jedoch erscheinen die Erythrozyten makrozytär, hypochrom und abgeflacht (Targetzellen).

Das Serum enthält häufig vermehrt Eisen. Eine Leukopenie tritt gleichzeitig mit der präikterischen febrilen Reaktion ein und wird von einer Phase mit relativer Lymphozytose und Monozytose gefolgt.

Serologische Untersuchungen auf Lues sind in 3 % der Fälle positiv. Im Entleerungsstadium hört die Wasserretention auf, die in der akuten Phase vorherrscht, die Diurese kenn-

zeichnet den Beginn der Rekonvaleszenz. Die Bilirubinurie verschwindet, während das Serumbilirubin vermehrt ist. Etwas später kehrt die Kephalinflockung zur Norm zurück, während die Thymoltrübung noch einige Zeit erhöht bleibt. Das Gesamtbilirubin sinkt innerhalb von 3 - 6 Wochen auf normale Werte ab.

Die Prognose ist quo ad vitam günstig, die Letalität schwankt zwischen 0,04 und 0,4 %, einzelne Epidemien mit ausgesprochen schweren Verläufen, wie z.B. 1946 in Basel, mit einer Mortalitätsrate von 20 %, sind außerordentlich selten. Wenn auch die Prognose bei Hepatitis epidemica günstig ist, so ist doch der Prozentsatz der restlosen Ausheilung offenbar nicht so groß und die Erkrankung an Hepatitis epidemica nach dieser Richtung prognostisch nicht so harmlos, wie vor Jahren noch angenommen wurde. Tuman und Kohen (34) fanden bei 21 Patienten, die ein halbes Jahr bis 10 Jahre vor dem Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung eine Hepatitis epidemica durchgemacht hatten, in fünf Fällen Zeichen einer chronischen Hepatitis. Der Übergang von der chronischen Hepatitis zur Leberzirrhose ist fließend und häufig. So fanden Howard und Watson (11) unter einem großen Krankengut von Zirrhotikern 12 % der Männer und 47 % der Frauen mit einer Hepatitis-anamnese. Bedenkt man weiter, daß - wie oben bereits erwähnt - ein Teil der chronischen Hepatitis-Fälle sich aus anikterischen, bzw. nicht erkannten Fällen rekrutiert, so ist es nicht verwunderlich, daß die Pathologen heute als häufigste Ursache der Leberzirrhose die chronische Hepatitis ansuldigen.

Diese Erkenntnis und die Tatsache der Häufigkeit der Hepatitis ließen es interessant erscheinen, die Klinik und die chemischen Befunde unter einigen neuen kombinatorischen Gesichtspunkten an einem einheitlichen, eine größere Untersuchungsgruppe umfassenden Krankengut zu untersuchen.

C. BESCHREIBUNG DES BEOBACHTUNGSMATERIALS

Das für die hier vorgelegten Untersuchungen verwendete Beobachtungsmaterial wurde in der Infektionsabteilung (Oberarzt Priv.-Dozent Dr. W. Lang) der I. Med. Universitätsklinik (Direktor Prof. Dr. H. Schwiegk) gewonnen. Um ein genügend einheitliches Krankengut zu erhalten, wurden die Krankengeschichten der wegen einer Virushepatitis seit 1957 in der Infektionsabteilung aufgenommenen Patienten durchgesehen. Die Gesamtzahl der Fälle betrug 278; 220 Patienten waren weiblichen, 58 männlichen Geschlechts. Der jüngste Patient aus der vorgelegten Untersuchungsreihe war 13, der älteste 78 Jahre alt.

Für einzelne Fragestellungen wurden Untersuchungen an kleineren Patientengruppen durchgeführt (z.B. Transaminasen). Entsprechende Bemerkungen sind bei den betreffenden Tabellen zu finden.

Alters- und Geschlechtsverteilung des hier vorgelegten Materials

Die Aufteilung in Altersklassen und Geschlecht und deren ausführliche tabellarische Darstellung soll - und kann - hier nicht dazu dienen, Beziehungen zur epidemiologischen Situation der Hepatitis epidemica darzulegen (siehe dazu Siede (29), Teichmann (33)). Sie hat nur die Aufgabe, die Voraussetzung bei der Untersuchung der Altersabhängigkeit klinischer Erscheinungen und blutchemischer Untersuchungen zu liefern.

Tabelle A: Geschlechtsverteilung des hier
vorgelegten Materials

	1957	1958	1959	1960	1961	1962*	
	25	29	63	36	40	27	220 Zahl d.Pat.
weibl.	9	10,44	22,68	12,96	14,40	9,72	79,20 (%)
	1	-	1	15	26	14	58 Zahl d.Pat.
männl.	0,36	-	0,36	5,32	9,28	5,68	20,80 (%)

* 1962 sind nur die Fälle erfaßt, die bis zum 31. Oktober
geheilt waren und die Klinik verlassen hatten.

Tabelle B: Die Geschlechtsverteilung in den einzelnen
Altersklassen

(Hier wird die Verteilung der Geschlechter
erst ab 1960 berücksichtigt, da in den
Jahren 1957 bis 1959 aus technischen Grün-
den nur zwei männliche Hepatitiskranke in
der Infektionsabteilung aufgenommen waren).

Alter i.J.	weibl. Urzahl	%	männl. Urzahl	%	Zahl d.Pat.	%
10/20	15	9,15	12	7,32	27	16,47
20/30	37	22,57	22	13,42	59	35,90
30/40	16	9,76	9	5,49	25	15,25
40/50	17	10,37	6	3,66	23	14,03
50/60	17	10,37	6	3,66	23	14,03
60/70	4	2,44	-	-	4	2,44
70/80	2	1,22	-	-	2	1,22
Summe:	108	66	55	34	163	100,00

Tabelle C: Die Altersverteilung des gesamten
Beobachtungsmaterials

Alter i.J.	Zahl d.Fälle	%
10/20	56	20,13
20/30	90	32,37
30/40	42	15,09
40/50	38	13,65
50/60	36	12,94
60/70	12	4,30
70/80	4	1,42
Summe:	278	100,00

D. ERGEBNISSE

I. Zusammenhang zwischen Alter und Ikterusdauer, Behandlungsdauer, Dauer der Krankheit und Dauer der Prodromi

1. Ikterusdauer und Alter

Im vorgelegten Material wurde die Dauer des vermehrten Gallenfarbstoffs im Blut bei 278 Patienten mit Hepatitis epidemica bestimmt. Die Dauer des Ikterus wurde dabei beim Auftreten ikterischer Erscheinungen von seiten der Haut, bzw. der Skleren bis zum Abfall des indirekten Serumbilirubins unter 2 mg% berechnet.

In Tabelle I sind die Mittelwerte der Ikterusdauer der einzelnen Altersklassen angegeben.

Tabelle I: Die Durchschnittswerte der Ikterusdauer der einzelnen Altersklassen

Alters- klasse i.J.	%-Zahl d.Pat.	Durch- schnittl. Ikterusd. i.Tagen	Durch- schnittl. Dauer d. Prodr.	Durch- schnittl. Krkhaus- Aufenth.	Durch- schnittl. Krank- heitsd.
10/20	20,13	24,6	12,2	46,9	60,8
20/30	32,37	27,1	12,8	46,1	60,0
30/50	28,74	31,3	16,9	47,2	63,0
50/80	18,66	38,6	19,8	54,2	71,5

Daraus ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Hepatitiskranken und der Dauer des Ikterus zu entnehmen:

Jugendliche Patienten (es sind 20,13 % zwischen 10 und 20 Jahren) zeigen im Durchschnitt eine Ikterusdauer von 24,6 Tagen, während bei den Patienten zwischen 50 und 80 Jahren ein Abfall des Serumbilirubins unter 2 mg% im Mittel erst nach 38,6 Tagen erreicht wird. Im Schrifttum wiesen besonders Selander (28) und Hofmann (9),

in jüngerer Zeit Siede (29) und Teichmann (33) auf die Altersabhängigkeit der Ikterusdauer hin.

Zur Stützung des oben angeführten Befundes sei hier noch eine Tabelle angeführt, aus der der Streubereich der Ikterusdauer in den einzelnen Altersklassen zu entnehmen ist (siehe S.11).

Aus Tabelle 2a geht hervor, daß die ikterischen Erscheinungen bei 36 % der Patienten zwischen 10 und 20 Jahren nach drei Wochen abgeklungen sind, bei den Patienten zwischen 50 und 60 Jahren aber nicht einmal bei der Hälfte aller Fälle dieser Gruppe, nämlich bei 16,80 %. Ebenso ergibt sich, daß bei den jugendlichen Patienten nur in einem Fall eine Ikterusdauer von 8 Wochen erreicht wird, während dies bei den 40- bis 50jährigen immerhin in 14,20 % der Fall ist.

2. Behandlungsdauer und Alter

Bei 278 Patienten wird die Beziehungsmöglichkeit zwischen der Behandlungsdauer und dem Lebensalter der Erkrankten geprüft. Als Dauer der Behandlung gilt die Zeit vom Tag der Aufnahme in stationäre Behandlung bis zum Tag der Entlassung.

Aus Tabelle I ist zu ersehen, daß bei den Patienten im Alter zwischen 10 und 50 Jahren in der Behandlungsdauer keine Zeitunterschiede bestehen. Die in diesen Altersklassen vorhandenen Unterschiede in der Ikterusdauer haben offenbar auf die Behandlungsdauer keinen Einfluß. Bei den älteren Patienten zwischen 50 und 80 Jahren ist dagegen eine deutlich verlängerte Behandlungsdauer gegenüber den anderen Altersklassen von ca. 7 Tagen zu registrieren. Eine Erklärung hierfür wird in der Tatsache gefunden, daß bei älteren Patienten die Hepatitis protrahierter verläuft (die Ikterusdauer ist gegenüber den jüngeren Patienten mit 7 Tagen doch erheblich verlängert, s. Tabelle I).

Das hier gefundene Ergebnis wird durch den Befund in der Tabelle 2b gestützt: 8 Wochen Behandlungszeit finden sich bei den Patienten zwischen 10 und 50 Jahren ungefähr gleich häufig (10 bzw. 13, bzw. 16 bzw. 15 %), während der Anteil

der älteren Patienten immerhin 25 % beträgt. Der Anteil der Patienten zwischen 10 und 50 Jahren, die sich nur 5 Wochen in Behandlung befanden, beträgt 12, bzw. 9, bzw. 19, bzw. 7 %; keiner der Patienten über 50 Jahren konnte bereits nach dieser Zeit entlassen werden.

Tabelle 2b s. Seite 12.

3. Alter und Dauer des Prodromalstadiums

Die Dauer des Prodromalstadiums wurde vom Zeitpunkt des Auftretens der Prodromi bis zum Auftreten des Ikterus gerechnet.

Wie sich aus Tabelle I ergibt, ist die Prodromidauer bei jüngeren Patienten (10 bis 30 Jahre) vom Lebensalter kaum abhängig, während die älteren Patienten (30/50 bzw. 50/80 Jahre) eine deutliche Zunahme der Prodromidauer zeigen. Die Richtigkeit dieses Befundes soll anhand der Tabelle 2c, wo die bei statistischen Vergleichen immer mögliche Streuung von Einzelwerten erkennbar ist, geprüft werden. Das Resultat der durchschnittlichen Prodromidauer beim Vergleich der Mittelwerte bestätigt den obigen Befund, denn es zeigt sich, daß z.B. bei den Patienten zwischen 10 und 20 Jahren die Prodromalerscheinungen bei 36 % nur eine Woche dauern. Vier Wochen Dauer sind nur bei 4 % zu finden, während die entsprechenden Vergleichszahlen bei älteren Patienten wesentlich verschoben sind: bei den 40- bis 50jährigen zeigen sich die Prodromi nur bei 13 % eine Woche lang und genauso hoch ist der Anteil der Patienten, bei denen sie vier Wochen dauern. Ergebnis: Die Dauer der Prodromi zeigt bei den Patienten der Altersgruppe 1 und 2 (10- bis 30jährige Patienten) keine Abhängigkeit vom Lebensalter, während die Prodromidauer mit zunehmendem Alter ansteigt.

Tabelle 2c s. Seite 13.

Tabelle 2a

Ikterusdauer in Wochen

Alter i.J.	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
10/20	12,60 (7)	14,40 (8)	36,00 (20)	14,40 (8)	12,60 (7)	5,40 (3)	3,00 (2)	-	-	-	1,80 (1)
20/30	4,44 (4)	17,76 (16)	19,98 (18)	18,87 (17)	19,98 (18)	8,88 (8)	5,55 (5)	3,33 (3)	1,11 (1)	1,11 (1)	3,33 (3)
30/40	-	7,14 (3)	30,94 (13)	19,04 (8)	14,28 (6)	4,76 (2)	11,90 (5)	-	7,14 (3)	-	4,76 (2)
40/50	2,63 (1)	5,26 (2)	15,98 (6)	21,04 (8)	13,15 (5)	26,30 (10)	-	7,98 (3)	5,26 (2)	-	3,03 (1)
50/60	2,80 (1)	-	16,80 (6)	5,60 (2)	8,40 (3)	22,40 (8)	14,00 (5)	8,40 (3)	16,80 (6)	2,80 (1)	2,80 (1)
60/70	-	16,60 (2)	8,30 (1)	8,30 (1)	16,60 (2)	8,30 (1)	24,90 (3)	-	-	8,30 (1)	8,30 (1)
70/80	25,00 (1)	25,00 (1)	-	25,00 (1)	-	-	-	25,00 (1)	-	-	-

* Die in der ersten Ikteruswoche angeführten Fälle schließen auch die sub-ikterischen Verläufe ein.

Erläuterungen zu Tabelle 2a:

1. Die in der Tabelle angegebenen Zahlen stellen Prozentzahlen dar, die auf die jeweilige Klassengröße = 100 % bezogen sind. (Siehe auch Tabelle 2c).
2. In den einzelnen Spalten sind zusätzlich zu den Prozentzahlen die Urzahlen in Klammern angegeben, um die fehlende Vergleichsmöglichkeit bei kleinen Klassen erkennen zu lassen (z.B. Altersklasse 70/80 Jahre); weswegen ja die Prozentzahlen bei Vergleichen herangezogen werden.

Tabelle 2b*: Beziehung zwischen Alter der Patienten und der Behandlungsdauer

Alter i. J.	Behandlungsdauer in Wochen											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10/20	-	-	-	1,80 (1)	12,60 (7)	45,00 (25)	16,20 (9)	10,80 (6)	10,80 (6)	1,80 (1)	-	1,80 (1)
20/30			1,11 (1)	6,66 (6)	9,99 (9)	43,29 (39)	9,99 (9)	13,32 (12)	7,77 (7)	2,22 (2)	1,11 (1)	4,44 (4)
30/40	-	-	-	2,38 (1)	19,04 (8)	26,18 (11)	16,66 (7)	16,66 (7)	11,90 (5)	2,38 (1)	-	4,76 (2)
40/50	-	-	2,63 (1)	-	7,89 (3)	31,56 (12)	26,30 (10)	15,78 (6)	7,89 (3)	2,63 (1)	5,26 (2)	-
50/60	-	-	-	-	-	25,20 (9)	14,00 (5)	25,20 (9)	14,00 (5)	11,20 (4)	5,60 (2)	5,60 (2)
60/70	-	-	-	-	-	16,60 (2)	16,60 (2)	16,60 (2)	8,30 (1)	16,60 (2)	16,60 (2)	8,30 (1)
70/80	-	-	-	25,00 (1)	-	25,00 (1)	-	25,00 (1)	-	-	-	25,00 (1)

* Die Tabelle wird genau so gelesen wie Tabelle 2a!

Tabelle 2c*: Beziehung zwischen Alter und Dauer der Prodromi

Alter i. J.	Dauer des Prodromalstadiums in Wochen										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
10/20	36,00 (20)	36,00 (20)	18,00 (10)	3,60 (2)	3,60 (2)	1,80 (1)	-	1,80 (1)	-	-	-
20/30	24,42 (22)	46,62 (42)	16,65 (15)	5,55 (5)	4,44 (4)	-	1,11 (1)	-	1,11 (1)	-	-
30/40	23,80 (10)	33,32 (14)	23,80 (10)	16,66 (7)	2,38 (1)	-	-	-	-	-	-
40/50	13,15 (5)	31,56 (12)	19,04 (8)	13,15 (5)	13,15 (5)	2,63 (1)	-	2,63 (1)	2,63 (1)	-	-
50/60	11,20 (4)	42,00 (15)	14,00 (5)	14,00 (5)	8,40 (3)	-	2,80 (1)	2,80 (1)	2,80 (1)	-	2,80 (1)
60/70	33,20 (4)	24,90 (3)	24,90 (3)	-	-	16,60 (2)	-	-	-	-	-
70/80	-	25,00 (1)	50,00 (2)	-	25,00 (1)	-	-	-	-	-	-

* Die Tabelle wird genau so gelesen wie Tabelle 2a!

Tabelle 2d*: Beziehung zwischen Alter der Patienten und Erkrankungsdauer

Alter i.J.	Krankheitsdauer in Wochen											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10/20	-	-	-	-	1,85 (1)	5,55 (3)	22,20 (12)	27,75 (15)	18,50 (10)	7,40 (4)	7,40 (4)	9,25 (5)
20/30	-	-	-	-	1,12 (1)	8,96 (8)	23,52 (21)	16,80 (15)	16,80 (15)	14,56 (13)	7,84 (7)	10,08 (9)
30/40	-	-	-	-	2,43 (1)	7,29 (3)	24,30 (10)	7,29 (3)	19,44 (8)	14,58 (6)	9,72 (4)	14,58 (6)
40/50	-	-	2,56 (1)	2,56 (1)	-	-	20,48 (8)	12,80 (5)	12,80 (5)	10,24 (4)	15,36 (6)	23,04 (9)
50/60	-	-	-	-	-	5,30 (2)	9,95 (3)	13,25 (5)	21,20 (8)	10,60 (4)	10,60 (4)	31,80 (12)
60/80	-	-	-	-	-	6,25 (1)	6,25 (1)	18,75 (3)	6,25 (1)	18,75 (3)	12,50 (2)	37,50 (6)

* Die Tabelle wird genau so gelesen wie Tabelle 2a!

4. Alter und Erkrankungsdauer

Aufgrund der durchschnittlichen Krankheitsdauer ergibt sich, daß kein Unterschied in der Dauer der Erkrankung zwischen den Altersgruppen 1 und 2 besteht (60 Tage in beiden Gruppen). Bei den Patienten zwischen 30 und 50 Jahren ist schon eine leichte Zunahme der Krankheitsdauer zu finden, sie ist mit durchschnittlich 63 Tagen um 3 Tage verlängert. Entsprechend den bisherigen Ergebnissen des Zusammenhangs zwischen Alter und Ikterusdauer, bzw. Prodromidauer ist auch hier bei den Patienten über 50 Jahren die Krankheitsdauer erheblich verlängert. Sie beträgt 71 Tage. (Dieses Ergebnis wird durch die prozentuale Verteilung in Tabelle 2d bestätigt.)

Tabelle 2d s. Seite 14.

Wenn auch die Beziehungen zwischen Alter und Krankheitsdauer weniger eng sind als z.B. zwischen Alter und Ikterusdauer, so ist doch eine Altersabhängigkeit insofern festzustellen, als die Krankheitsdauer in den höheren Lebensaltern deutlich verlängert erscheint.

II. Über die Dauer des Ikterus, der Behandlung, der Prodromi und der Erkrankung

1. Ikterusdauer

Die Dauer der Hyperbilirubinämie zeigt bei der Hepatitis epidemica eine große Variabilität. Siede (29) kommt bei der Beurteilung von 120 Fällen zu der Überzeugung, daß das Serumbilirubin in der Mehrzahl der Fälle nach fünf Wochen der Norm entspricht. Teichmann (33) kommt in seinen ein großes (1290) Patientenmaterial umfassenden Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß bei den meisten Patienten nach drei Wochen sich das Serumbilirubin wieder normalisiert habe. Auch bei dem hier vorliegenden Untersuchungsmaterial hat der Bilirubinspiegel in 23,04 % nach drei Wochen wieder der Norm entsprochen; bei den meisten Patienten, nämlich bei

55,08 %, dauerte der Ikterus nicht länger als 28 Tage. Allerdings lag eine erheblich längere Ikterusdauer von mehr als sechs Wochen noch bei 18,72 % aller Patienten vor. Als durchschnittliche Ikterusdauer ergaben sich 30,4 Tage (= 4,34 Wochen).
Tabelle 3 s. Seite 17.

2. Die Behandlungsdauer

Ebenso wie die Ikterusdauer variiert auch die Behandlungsdauer. (Siehe Tabelle 4). Die Mehrzahl der Patienten befand sich 6 Wochen in Behandlung, nämlich 35,64 %. Der kürzeste Krankenhausaufenthalt betrug bei zwei Patienten (0,72 %) 3 Wochen. Eine kürzere Behandlungszeit fand sich in keinem der 278 untersuchten Fälle.

Als Behandlungsdauer, d.i. die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, wird die Zeit vom Tag der Aufnahme bis zur Entlassung aus stationärer Behandlung gerechnet.

3. Dauer des Prodromalstadiums

Das Prodromalstadium, das sich bekanntlich in Form von Müdigkeit, Schwindel und Inappetenz zeigt, wird von dem Auftreten dieser Symptome bis zum Ausbruch der Gelbsucht gerechnet. Die durchschnittliche Prodromidauer betrug bei den hier untersuchten Hepatitiskranken 15,3 Tage. Nach Hofmann (9) kann die Prodromidauer sich über 15 Tage erstrecken, Siede (29) gibt sie mit 5 - 11 Tagen an, wobei in Einzelfällen auch ein Sistieren der Prodromi über 40 Tage beobachtet wurde. Aus Tabelle 5 ergibt sich in Übereinstimmung mit dem Schrifttum, daß - wie schon die durchschnittliche Prodromidauer von 15,3 Tagen vermuten läßt, bei dem überwiegenden Teil der Patienten, nämlich 42,48 %, das Prodromalstadium nach 2 Wochen beendet ist. Bei immerhin 23,04 %, das sind 64 Patienten, dauern die präikterischen Erscheinungen zwischen 1 und 7 Tagen. Die Seltenheit extrem ausgedehnter Prodromalstadien wird ebenfalls bestätigt: über 48 Tage dauern sie nur bei 9 Patienten = 3,24 %.
Tabelle 5 s. Seite 18.

Tabelle 3: Ikterusdauer

Ikterusd. i. Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Zahl d. Fälle	14	32	64	43	39	30	19	9	12	3	9
%	5,04	11,52	23,04	15,48	14,04	10,80	6,84	3,24	4,32	1,08	3,24

Tabelle 4: Behandlungsdauer

Behandl.- Dauer in Wochen	1/2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Zahl d. Fälle	-	2	10	27	99	40	44	27	11	7	11
%	-	0,72	3,60	9,72	35,64	14,40	15,85	9,72	3,96	2,52	3,96

Tabelle 5: Prodromidauer

Prodromi- dauer in Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Zahl d. Fälle	64	118	53	24	16	4	2	3	3	-	1
%	23,04	42,48	19,08	8,64	5,76	1,44	0,72	1,08	1,08	-	0,36

Tabelle 6: Krankheitsdauer

Krankheits- dauer in Wochen	1/2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Zahl d. Fälle	-	1	1	3	17	55	46	47	34	27	15	12
%	-	0,36	0,36	1,08	6,12	19,80	16,56	16,92	12,94	9,72	5,40	4,32

4. Dauer der Erkrankung

Die Krankheitsdauer wurde vom Beginn der Prodromalerscheinungen bis zur Entlassung aus klinischer Behandlung gerechnet. Die Mehrzahl der Patienten war 7, 8 und 9 Wochen erkrankt. Es sind dies über die Hälfte der beobachteten Fälle, nämlich 53,28 %. Um die die meisten Patienten betreffende Gruppe, fällt der Anteil der Hepatitiskranken mit einer kurzen Erkrankungsdauer stark ab: nur 6,12 % waren bereits nach 6 Wochen wieder gesund, während raschere Genesung nur in Einzelfällen zu beobachten war (siehe Tabelle 6). Verhältnismäßig groß war dann der Anteil der Fälle mit prolongiertem Krankheitsverlauf (siehe Tabelle). 19,44 % waren 11 Wochen und länger an Gelbsucht erkrankt.

Über die Erkrankungsdauer bei Hepatitis epidemica sind im Schrifttum verwertbare Angaben kaum zu finden. Siede (29) erklärt dies damit, daß viele Autoren dem postikterischen Stadium keine Beachtung geschenkt haben; auch ist es schwierig, den Zeitpunkt des Beginns der Krankheit festzulegen.

In diesem Zusammenhang sei auch eine Aufstellung über die Häufigkeitsverteilung der Symptome während des Prodromalstadiums angeführt.

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Prodromalerscheinungen

Symptome	Zahl d.Pat.	%
Inappetenz	216	77,80
Müdigkeit	190	68,40
Rheumatische Beschwerden	108	38,88
Übelkeit	110	39,60
Kopfschmerzen	106	38,16
Erbrechen	111	40,00
Darmstörungen	40	14,40
Meteorismus	37	13,32
Pruritus	61	21,96

Die Allgemeinerscheinungen wie Inappetenz und Müdigkeit nehmen einen führenden Platz ein. Jedoch geben auch verhältnismäßig viele Kranke, fast 40 %, Kopfschmerzen an. Ebenso klagt ein nicht unbeträchtlicher Teil, nämlich 38 %, über Glieder- und Muskelschmerzen. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Befunden Siedes (29).

III. Berufsdisposition und offensichtliche Kontakterkrankung

Ein ausführliches Schrifttum existiert über die epidemiologische Bedeutung der Hepatitis epidemica: Teichmann (33), Siede (29), Selander (28), wobei auf den bevorzugten Befall besonderer Wohn- und Arbeitsgemeinschaften immer wieder hingewiesen wird.

Tabelle 8: Berufsdisposition und offensichtliche Kontakterkrankung

	Zahl d. Fälle	%
Berufs- disposition (1)	23	8,28
Kontakter- krankung (2)	32	11,52
	55	19,80

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß unter den 278 hier registrierten Patienten 23 einer Berufsgruppe* angehören, die wegen der infektiösen Charakteristik der Hepatitis epidemica besonders gefährdet sind. Nach Hofmann (9) soll diese Berufsgruppe 20mal häufiger erkranken als die Gesamtbevölkerung. Zweiunddreißig Patienten konnten eine Erkrankung an Hepatitis epidemica in ihrer Arbeits-, bzw. Wohngemeinschaft angeben. Insgesamt konnte man in 19,80 % der Fälle aus der Anamnese die hohe Wahrscheinlichkeit einer Kontakterkrankung erfahren (Tabelle 8).

* Zu dem Personenkreis, der wegen seines Berufs Kontakterkrankungen bes. ausgesetzt ist, gehören Ärzte, Krankenschwestern, Laborpersonal und Kinderärztinnen.

IV. Der Einfluß der Erkrankung auf Blut- und Serumeiweiß- zusammensetzung

1. Die leukocytaire Reaktion bei der Hepatitis epidemica

In der Literatur finden sich widersprechende Angaben über die Gesamtzahl der Leukocyten bei der Hepatitis epidemica. Diese Tatsache wird mit der Feststellung begründet, daß die leukocytaire Reaktion von der Krankheitsphase wesentlich beeinflußt wird. Nach Siede (29) sinken die anfangs erhöhten Leukocytenzahlen im ikterischen Stadium schnell zur Norm ab (siehe auch Findlay). Bei der vorliegenden Untersuchung wurde das weiße Blutbild durchwegs im ikterischen Stadium angefertigt, erfüllt also die Voraussetzung, um mit Siedes Feststellung zu korrespondieren. Es zeigt sich hier, in Übereinstimmung mit der Literatur, daß in fast 60 % der Fälle ein normaler Leukocytenwert gefunden wird. Eine Erhöhung bestand nur in 5,36 % der Fälle. Bei 36,92 % der Erkrankten zeigt sich eine leukopenische Reaktion, die - wie oben angeführt - im weiteren Verlauf der Erkrankung auftritt.

Tabelle 9: Leukocytenwerte

Leucos pro cmm	Zahl d. Fälle	%
normal 6 - 8000	162	58,82
unternormal 5000	102	36,92
erhöht 9000	14	5,36
Sa.:		278 100,00

Bei der in 278 Fällen bei Krankenhausaufnahme durchgeführten Leukocytenzählung ergab sich als Mittelwert 4234 cmm.

2. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit gehört heute zu den am häufigsten durchgeführten Blutuntersuchungen überhaupt, da sie bei einfacher Technik und ohne wesentlichen Chemikalienaufwand durchführbar ist. Aus diesem Grunde ist die Kenntnis über das Verhalten der Senkungsgeschwindigkeit bei Hepatitis epidemica von praktischer Bedeutung. Bereits Westergren hat angenommen, daß eine Veränderung der Leberfunktion zur Verschiebung der Fibrinogenbildung und einer Vermehrung der Gammaglobuline im Blut führt und sich damit auch auf die BKS auswirkt. Im Schrifttum werden unterschiedliche Ergebnisse über das Verhalten der BKS bei Hepatitis epidemica mitgeteilt. Kämmerer, Beiglböck, Se-lander, Meythaler und Siede sind (zitiert nach Siede (29)) der Meinung, daß in der Mehrzahl der Fälle die BKS während des Krankheitsverlaufs beschleunigt ist. Bei den hier vorliegenden Untersuchungen wurde so vorgegangen, daß die BKS bei Klinikaufnahme gemessen wurde (initiale Messung). Der während des Klinikaufenthalts gemessene Höchstwert wird gesondert betrachtet. (Es werden hier nur die 1-Stundenwerte berücksichtigt).

Tabelle 10: Die BKS bei Krankenhausaufnahme (1-Stundenwert)

Anzahl d.Fälle	normal 15 mm	bis leicht be- schleunigt 15 - 20 mm	mäßig be- schleunigt 20 - 40 mm	stark be- schleunigt über 40 mm
278	171	35	57	14
100,00 %	61,09 %	12,74 %	19,84 %	5,73 %

Der Ausfall der BKS erlaubt folgende Aussage: Bei 61,69 % der hier untersuchten Patienten war die Blutsenkung normal (1-Stundenwert unter 15 mm). Stark erhöht war die BKS, nimmt man (nach Siede) diese Grenze mit 40 mm/Std. an, nur in 5,73 % der Fälle. Wertet man den 1-Stundenwert von 20 mm als Grenze einer auffallenden Veränderung, so kann man sagen, daß die BKS bei Krankenhausaufnahme in 74,93 % der

Fälle, also der überwiegenden Mehrzahl, normal war. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen, unter Berücksichtigung der gleichen Kriterien, Pasqualine et alii (22), die bei 230 Hepatitisfällen in 84 % den 1-Stundenwert unter 20 mm fanden. Überblickt man die im Verlauf der Krankheit erreichten Höchstwerte der BKS, so unterscheiden sich die Ergebnisse von der initialen 1-Stundenverteilung in Richtung auf einen größeren Prozentsatz der übernormalen Werte: eindeutig normale Werte (1-Stundenwert unter 15 mm) finden sich im Verlauf der Erkrankung nur noch bei 39,18 %. (Normale Aufnahmewerte: 61,69 %!) Über der Signifikanzgrenze liegen immerhin schon 13,22 % (zum Vergleich der Wert bei Aufnahme: 5,37 %).

Tabelle 11: Die im Verlauf der Krankheit erreichten Höchstwerte der BKS

Anzahl d. Fälle	normal bis 15 mm	leicht be- schleunigt 15 - 20 mm	mäßig be- schleunigt 20 - 40 mm	stark be- schleunigt über 40 mm
276	109	48	82	37
100,00 %	39,18 %	17,28 %	39,32 %	13,22 %

Vergleicht man das Verhalten der BKS zu Beginn des stationären Aufenthalts und im Verlauf der Erkrankung (wo einem Absinken des Bilirubinspiegels gelegentlich eine Beschleunigung der BKS folgt, so ergibt sich, daß die BKS im Verlauf der Hepatitis-Erkrankung in 60,78 % der Fälle beschleunigt ausfällt.

Siede (29) und vor allem Meythaler erklären diese Erscheinung damit, daß die BKS von der Höhe des Serumbilirubins beeinflußt wird und meinen, daß der Anstieg der BKS bei einem Absinken des Serumbilirubins ein für diese Krankheit außerordentliches Charakteristikum sei.

Ergebnis: Die BKS ist während des gesamten Krankheitsverlaufs in den meisten Fällen zwar nicht sehr stark, jedoch deutlich beschleunigt.

3. Das Verhalten des Gesamteiweisses

Bei 255 Patienten wurde in zehntägigen Abständen das Gesamteiweiß bestimmt, um das Verhalten während der Hepatitis-erkrankung zu erfahren.

Beurteilung: Normalwerte 7 - 8 g%, übernormale Werte über 8 g% unternormale Werte 6 - 7 g%, stark erniedrigte Werte unter 6 g%.

Tabelle 12: Verhalten des Gesamteiweisses

Gesamteiweiß in g%	Zahl der Fälle	%
7 - 8	137	53,06
über 8	30	12,50
6 - 7	83	32,54
unter 6	5	1,90

Bei Siede (29) findet sich die Angabe, daß der Gesamteiweißgehalt des Plasmas bei schweren Verläufen vermindert sei, während er nach anderen Autoren meist normal und gelegentlich niedernormal ist (Riva (23)). Teichmann (33) stellt fest, daß eine Tendenz zur Erniedrigung nicht oder extrem selten vorkommt. Bei den meisten Patienten (53,06 %) ist das Gesamteiweiß im Verlauf der Erkrankung normal. Immerhin findet sich eine Verringerung bei 32,54 % der Fälle.

4. Das Verhalten der Gamma-Globuline

Als charakteristisches Zeichen der Leberparenchymschädigung bei Hepatitis ist neben der schon erwähnten Verminderung des Albuminanteils eine Vermehrung der Gamma-Globuline anzusehen. Während jedoch die Verminderung der Albumine umstritten ist, besteht über die signifikante Erhöhung der Gammafraktion in den meisten Fällen der Hepatitis-erkrankung Einigkeit. Als normal wurde ein Gamma-Globulingehalt von unter 20 % gewertet, leichte Vermehrung von 20 - 25 %, stärkere Vermehrung 25 - 30 % und sehr starke Vermehrung über 30 %.

Tabelle 13: Die Verteilung der veränderten Gamma-Globuline

Gamma-Globuline in %	Fallzahl	%
unter 20	33	12,00
20 - 25	73	25,50
25 - 30	81	28,50
über 30	91	32,00
Sa.:	278	100,00

Aus Tabelle 13 ist zu ersehen, daß eine Erhöhung der Gamma-Globuline zu Beginn des ikterischen Stadiums in 12 % der Fälle nicht besteht. Ebenso ergibt sich, daß eine s t a r k e Erhöhung in fast einem Drittel der Fälle (32 %) vorkommt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Teichmann (33).

5. Gamma-Globuline und Ikterusdauer

Von praktischer Bedeutung im Rahmen des Verhaltens der Gamma-Globuline bei Hepatitis ist die Fragestellung über die Beziehung zwischen Gamma-Globulinerhöhung und Ikterusdauer. Einen Überblick darüber kann man sich mit Hilfe der Tabelle 14a verschaffen. Auffallend ist, daß die Ikterusdauer bei der Patientengruppe mit einem Gamma-Globulinwert von über 30 % mit durchschnittlich 27 Tagen gegenüber den anderen Patientengruppen verkürzt erscheint. Diese Annahme wird auch durch die Ergebnisse der Tabelle 14b gestützt.

Tabelle 14a: Ikterusdauer und mittlere Gamma-Globulinwerte (bei Aufnahme)

Gamma-Globuline in %	Fallzahl	%	Mittlere Ikterus- dauer in Tagen
unter 20	32	12,00	28,4
20 - 25	72	25,50	28,6
25 - 30	79	28,50	30,8
über 30	91	32,00	27,8

Tabelle 14b

Gamma- Globuline	1/2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
unter 20	16,65 (5)	23,31 (7)	13,32 (4)	23,31 (7)	13,32 (4)	6,66 (2)	6,66 (2)	6,66 (2)	-	-
20 - 25	10,96 (8)	23,29 (17)	21,92 (16)	15,07 (11)	17,44 (12)	5,48 (4)	5,48 (4)	1,37 (1)	-	2,74 (2)
25 - 30	15,99 (13)	21,91 (17)	15,76 (12)	18,45 (15)	7,38 (6)	6,15 (5)	6,15 (4)	7,38 (6)	4,46 (2)	1,23 (1)
über 30	22,68 (21)	23,76 (22)	16,20 (15)	8,46 (8)	8,64 (8)	8,64 (8)	-	3,24 (3)	-	-

Von jenen Patienten, die etwa zu Beginn des Ikterus eine extreme Gamma-Globulinvermehrung aufwiesen, ist bei 22,68 % bereits nach 1 - 2 Wochen der Ikterus abgeklungen. Bei allen anderen Gruppen nur in einem Prozentsatz zwischen 10 und 16 %. Im gleichen Sinne besteht bei der Patientengruppe mit erheblicher Gamma-Globulinvermehrung nur bei ca. 3 % der Patienten ein Ikterus über die 7. Woche hinaus, im Gegensatz zu den anderen Gruppen, wo der Anteil jener Patienten zwischen 7 und 17 % schwankt. Eine Beziehung zwischen Erhöhung der Gamma-Globuline und der Ikterusdauer scheint im allgemeinen nicht zu bestehen. Auffallend ist jedoch, daß bei Werten über 30 % die Ikterusdauer sowohl im Durchschnitt als auch prozentual leicht verkürzt ist.

6. Die Rückbildungsgeschwindigkeit der Gammaglobuline bezogen auf das Lebensalter

Es ist gefragt, ob die Rückbildungsgeschwindigkeit der anfangs bei 242 Patienten pathologisch erhöhten Gammaglobulinfraktion altersabhängig ist.

Zunächst wird festgestellt, daß eine Vermehrung der Gammaglobuline über die 11. Behandlungswoche hinaus in keinem Fall beobachtet wurde. Zwischen der Altersgruppe 1 und 2 ist ein Unterschied zu keinem Zeitpunkt zu erkennen. Die Altersgruppe 3 mit den 30- bis 50jährigen Patienten weist dagegen schon eine langsamere Normalisierung auf, als die Gruppen 1 und 2: bei ihr ist die Gammafraktion nach vier Wochen noch in 66,74 % der Fälle erhöht, bei der Gruppe 1 in 54 %, bei der Gruppe 2 in 42 % der Fälle. Noch eklatanter ist die verzögerte Rückbildungsgeschwindigkeit bei der Gruppe der 50- bis 80jährigen (Gruppe 4). Hier ist bei über der Hälfte der Patienten (53,20 %) die Gammafraktion nach 6 Wochen noch erhöht; bei allen anderen Gruppen in einem wesentlich geringeren Anteil, bei der Gruppe 1 sogar nur bei 17,44 %. Es wird festgestellt, daß die Rückbildung der Gammaglobuline bei älteren Patienten mit Hepatitis epidemica langsamer erfolgt als bei jüngeren; die Rückbildungsgeschwindigkeit ist also altersabhängig.

Tabelle 14c: Rückbildungsgeschwindigkeit der Gamma-globuline bezogen auf das Lebensalter

Länger als Wochen	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
	10/20 J.	20/30 J.	30/50 J.	50/80 J.
0	100,00 (46)	100,00 (74)	100,00 (70)	100,00 (53)
1	100,00 (46)	95,85 (71)	96,76 (68)	98,80 (52)
2	80,66 (37)	81,00 (60)	88,04 (62)	87,40 (46)
3	71,76 (32)	66,15 (49)	83,78 (59)	76,00 (40)
4	54,50 (25)	42,55 (39)	66,74 (47)	66,50 (35)
5	32,70 (15)	34,05 (23)	48,28 (34)	60,80 (32)
6	17,44 (8)	22,95 (17)	28,40 (20)	53,20 (28)
7	13,08 (6)	16,20 (12)	21,30 (15)	39,90 (21)
8	6,54 (3)	8,10 (6)	7,10 (5)	11,40 (6)
9	6,54 (3)	4,05 (3)	5,68 (4)	7,60 (4)
10	4,36 (2)	-	-	-
11	-	-	-	-

7. Der Serumeisenspiegel

Das Verhalten des Serumeisens ist bei der Hepatitis epidemica ein differential-diagnostisches Kriterium. Nach Wildhirt (37) kommt die Aussagekraft eines veränderten Serumeisenspiegels der Treffsicherheit der Transaminasenaktivität am nächsten. Es wurde bei 130 an akuter Hepatitis erkrankten Personen bei Behandlungsbeginn das Serumeisen bestimmt. Bei dem weit-aus größten Teil, nämlich 87,78 % der Fälle, war das Serum-eisen signifikant erhöht (über 120 %), wobei die Erhöhungen

durchwegs beträchtlich waren, und die Werte sich zwischen 180 und 340 % bewegten. Zu ähnlichen Befunden kamen Büchmann und Mitarbeiter (3) und Siede (29).

Aufgrund des vorliegenden Untersuchungsergebnisses wird der diagnostische Wert der Bestimmung des Serumeisenspiegels bei Hepatitis epidemica bestätigt.

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung des normalen, unternormalen und erhöhten Serumeisenspiegels

Serumeisenspiegel in Gamma %	Fallzahl	%
unter 80-120	6	4,62
80-120	10	7,70
über 120	114	87,78
	130	100,00

8. Der Thymoltrübungstest

Mit dem von MacLagan geschaffenen Thymoltrübungs- und Flockungstest wurde eine Bluteiweißreaktion eingeführt, die bezüglich der Empfindlichkeit in der Leberdiagnostik an der Spitze steht. Siede (29). In der Literatur wird er in 93 % der Fälle als positiv angegeben. Siede fand eine Treffsicherheit von 90 %. (Nach Keilling wird eine Thymoltrübung von zwei Trübungseinheiten noch als normal angesehen).

Tabelle 16a: Der Ausfall der Thymolreaktion bei 272 Patienten

T.E.	Fallzahl	%
Initial über 2	258	92,65
Im Verlauf über 2	272	95,20
Nie über 2	14	4,80

Anhand der Tabelle 16a kann ausgesagt werden, daß der Thymoltrübungstest bei einer Fallzahl von 278 Patienten bei Klinikaufnahme in 92,65 % pathologisch war; im weiteren Verlauf der Erkrankung wurde er dann bei weiteren 2,55 % pathologisch. Nur in 4,80 % der Fälle zeigte der Thymoltrübungstest zu keiner Zeit einen pathologischen Ausfall. Da der Thymoltrübungstest bezüglich des Reaktionsausfalls große Sicherheit zeigt, interessiert auch die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Stärkegrad der Trübung und der Ikterusdauer besteht. Es wurde versucht, bei 253 Patienten die Frage dieser Beziehung zu klären. Dabei ergab sich, daß ein Zusammenhang nur bei extremen Reaktionsausfällen nachzuweisen ist, nämlich in den Fällen des normalen Reaktionsausfalls (unter 2 Trübungseinheiten) und in jenen der maximalen Trübung (über 10 T.E.). Bei der ersten Patientengruppe dauert der Ikterus im Durchschnitt 22, bei der dritten 36,6 Tage. Bei den übrigen Patientengruppen schwankt die durchschnittliche Ikterusdauer so sehr, daß eine weitere Differenzierung nicht vorgenommen werden kann.

Tabelle 16b: Die Beziehung zwischen Thymoltrübungswert und Ikterusdauer

TE.	Fallzahl	%	Durchschnittl. Ikterusdauer i.T.
0/2	20	8,00	22,5
2/4	61	26,00	31,5
4/6	66	24,00	28,5
6/8	58	23,00	28,6
8/10	24	9,50	24,5
über 10	24	9,50	36,6

9. Das Verhalten des Serumbilirubins

Über die Ikterusdauer und den Zusammenhang zwischen Alter und Dauer des Ikterus wurde schon in Abschnitt I, 1 berichtet. Hier sollen neben einigen Daten über die Höhe des

Serumbilirubinspiegels im einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Beziehung zwischen der Höhe des Serumbilirubins und der Höhe der alkalischen Phosphatase und
2. Beziehung zwischen der Höhe des initialen Serumbilirubins und der Dauer des Ikterus.

Während der Gelbsuchtdauer ist der Bilirubingehalt des Blutes bei direkter Reaktion erhöht. Es können alle Grade der Hyperbilirubinämie von hochnormalen und gering erhöhten bis zu extrem erhöhten Werten vorkommen (Siede). Im Schrifttum wird im allgemeinen über eine mäßige Erhöhung des Bilirubins berichtet. Gutzeit (6) gibt für die meisten Fälle 2-6 mg% an, Straub (31) fand im Durchschnitt 3-8 mg%, Stuhlfauth (32) 5-6 mg%. Wenn bei dem hier vorliegenden Krankenmaterial der durchschnittliche Bilirubinspiegel - im Gegensatz zu den Angaben der zitierten Autoren - hoch erscheint, so ist dies darauf zurückzuführen, daß hier die ausgesprochen leichten Fälle fehlen. Bestätigt wird diese Feststellung durch die Tatsache, daß bei 50 Patienten (= 18,0 %) das Serumbilirubin bei Krankenhausaufnahme oder im Verlauf der Behandlung 15 mg% überstieg; bei 8 Patienten wurden Werte über 30 mg% gemessen, wobei die Höchstwerte mit 39,3 mg%, bzw. 39,6 mg% registriert wurden.

Tabelle 17: Zahl der Fälle mit Serumbilirubin über 15 mg%

Bilirubin in mg%	Fallzahl	%
15/30	42	15,12
über 30	8	2,88
Sa.:	50	18,00

Bei dieser Untersuchung war nicht die Aufgabe gestellt, Überlegungen über den Heilverlauf nach der Entlassung aus stationärer Behandlung anzustellen. Aus den Krankenprotokollen ergab sich jedoch ein Befund, der im Zusammen-

hang mit der Prognose bei Hepatitiserkrankung interessieren mag; bei 74 Patienten (=26,64 %) bestand bei Krankenhausentlassung eine Restbilirubinämie (= Bilirubin im Serum indirekt über 1 mg%). In ca. 50 % dieser Fälle konnte nach 4 Wochen eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden, die bei den meisten Patienten eine Normalisierung des Serumbilirubins ergab. Nur bei 5 von diesen 38 Patienten bestand 4 Wochen nach Krankenhausentlassung noch eine Restbilirubinämie.

10. Über die Korrelation von Höhe und Dauer des vermehrten Gallenfarbstoffgehalts im Blut

Über die Abhängigkeit der Gelbsuchtdauer vom Lebensalter des Kranken wurde im Abschnitt D, I. 1 (Seite 8) berichtet. Teichmann (33) erwähnt in seinen Untersuchungen eine weitere Korrelation zweier Größen - die des Bilirubinhöchstwertes und der Ikterusdauer - die nach seiner Ansicht bisher viel zu wenig Beachtung gefunden hat. Bei Bearbeitung dieser Frage wurde so vorgegangen, daß bei 278 Patienten anhand des bei Krankenhausaufnahme gefundenen Bilirubinwertes und der Dauer der Gelbsuchtperiode eine Beziehungsmöglichkeit geprüft wurde. Da der initiale (= bei Krankenhausaufnahme gefundene) Bilirubinwert sich nur unwesentlich vom Höchstwert unterscheidet, ist ein Ergebnis zu erwarten, das dem von Teichmann entspricht: ein enger Zusammenhang zwischen Ikerusdauer und dem bei Krankenhausaufnahme gefundenen Bilirubinwert läßt sich beim Vergleich der Mittelwerte der Ikterusdauer in Bezug auf die einzelnen Bilirubinwerte sehr gut sichern.

Tabelle 18: Beziehung zwischen dem initialen Serumbilirubinwert und der Ikterusdauer

Serumbilirubin in mg%	Fallzahl	%	Durchschnittl. Ikterusdauer i.T.
1/5	84	30,22	22,0
5/10	91	32,74	25,2
10/15	62	22,30	43,5
15/20	21	7,54	45,0
über 20	20	7,20	54,0

11. Der Bilirubinspiegel und die alkalische Serumphosphatase

Seit der Einführung der Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase wird diese Reaktion mit der differentialdiagnostischen Blickrichtung auf Trennung von mechanischem und hepatozellulären Ikterus durchgeführt. Die Mehrzahl der Autoren erkennt der Phosphatasebestimmung einen differentialdiagnostischen Wert zu (Rothmann, Armstrong, Koller, Martini, u.a. zitiert nach Abderhalden (1)). Werte unter 30 King/Armstrong-Einheiten sprechen nach Sherlock für einen hepatozellulären Ikterus. (Bei dem hier vorliegenden Beobachtungsmaterial fand sich nur bei 22 von 207 Patienten eine über 30 K.A.E. erhöhte Phosphatase.)

Ruppert (25) will festgestellt haben, daß eine Erhöhung des Serumbilirubins häufig mit einem mittleren bis starken Anstieg der alkalischen Phosphatase einhergeht. Dieser Befund würde den differentialdiagnostischen Wert der Phosphatasebestimmung einschränken. Andere Untersucher meinen, daß eine Fermentvermehrung und eine Bilirubinvermehrung nicht parallel laufen (Popper und Schaffer), ebenso lehnen Kiberger und Martin (13) in Übereinstimmung mit anderen Autoren irgendwelche Beziehungen zwischen der Höhe des Phosphatasegehalts und dem Bilirubingehalt des Serums ab.

Bei dem hier untersuchten Material ergibt sich folgende Beobachtung: bei der Patientengruppe mit erhöhter Phosphatase (über 30 K.A.E.) weisen 40 % einen Bilirubinspiegel zwischen $1/5$ mg% auf, und der Anteil der Patienten, bei denen sich im Serum über $1/5$ mg% fanden, beträgt nur 9 % (2 Patienten). Hingegen beträgt bei der Patientengruppe mit normaler Phosphataseaktivität der Anteil der Kranken mit einem Bilirubingehalt von $1/5$ mg% nur 31,5 %, und die Zahl der Patienten mit stark erhöhtem Bilirubin (über 15 mg%) ist mit 23 % beträchtlich höher. Wenn sich auch die Beziehung zwischen diesen beiden untersuchten Größen nicht immer mit gleicher

Konsequenz ergibt, so kann man aufgrund der Untersuchungen eine Beziehung zwischen Phosphatasegehalt und Bilirubinspiegel im Serum ablehnen.

Tabelle 19: Beziehung zwischen Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (beide Werte wurden bei Behandlungsbeginn gemessen).

[illegible]

V. Die Transaminasen und Cholinesterase bei Hepatitis

1. Die Transaminasen

a) Transaminasenerhöhung und Patientenalter

Mit der Bestimmung der Serum-Glutamin-Pyruvat-Transaminase (SGPT) existiert in der Leberdiagnostik eine ausgesprochene Parenchymprobe, die nach Wildhirt (37) in ihrer Empfindlichkeit alle anderen Leberfunktionsproben übertrifft. Da bei der akuten Hepatitis die Serum-Glutamin-Pyruvat-Transaminase stärker zunimmt als die Serum-Glutamin-Oxalelessigsäure-Transaminase (Wroblewski, Abderhalden - Horn und Amelung - Schmitt F.W.) zitiert nach Abderhalden (1), wurde bei den vorgelegten Untersuchungen nur das Verhalten der SGPT berücksichtigt. (Es werden nur Messungen bei Krankenhausaufnahme berücksichtigt). Als Kriterien für die eindeutig pathologisch erhöhte SGPT-Aktivität wurden in Übereinstimmung mit Wildhirt (37) 50 W.E. angesehen. Als Durchschnittswert bei 96 Hepatitiskranken ergaben sich für die SGPT 1.096 W.E. (Mylander u. Mitarbeiter fanden im Durchschnitt 1.201 W.E.).

Tabelle 20a: Mittelwerte der SGPT bei verschiedenen Altersgruppen

	Alter i.J.	Fallzahl	%	SGPT Mittelwert in W.E.
Gruppe I	10/20	17	17,68	835,40
Gruppe II	20/30	33	34,32	1217,20
Gruppe III	30/50	28	29,12	1200,00
Gruppe IV	50/80	18	18,72	1335,20

Bei jugendlichen Patienten fand sich der relativ niedrige Durchschnittswert von 835,40 W.E., ein Wert, der ca. 200 E. unter dem Mittelwert aller 96 Patienten liegt. Eindeutig höher war der Mittelwert bei der Altersgruppe II und III, wenngleich diese sich untereinander nicht

unterschieden. Ein weiterer Anstieg der SGPT fand sich bei der Altersgruppe IV. Hier lag der Mittelwert bei 1325 W.E. Um die bei zu vergleichenden Mittelwerten mögliche Fehlerquelle der starken Streuung der Einzelwerte zu eliminieren, wurde die gleiche Beziehung in einer modifizierten Tabelle untersucht.

Tabelle 20b: Beziehung zwischen initialer Transaminasenhöhe und Patientenalter

Alter i.J.	SGPT in W.E.				
	0/50	50/400	400/800	800/1200	über 1200
10/20	5,80 (1)	34,80 (6)	5,80 (1)	23,20 (4)	29,00 (5)
20/30	9,09 (3)	3,03 (1)	27,27 (7)	9,09 (3)	57,57 (19)
31/50	3,51 (1)	21,06 (6)	10,53 (3)	21,06 (6)	42,12 (12)
50/80	-	22,20 (4)	-	33,30 (6)	44,40 (8)

Es zeigt sich, daß analog dem Ergebnis der Tabelle 20a bei jugendlichen Patienten eine Erhöhung der SGPT-Aktivität über 1200 W.E. nur in 29 % der Fälle vorkommt, während bei den über 50jährigen Patienten die gleiche Erhöhung bei 44 % zu finden ist. Genau umgekehrt ist das Verhältnis beim Vergleich der Gruppenanteile bei SGPT-Werten von 50/400 E.: eine mäßige Erhöhung liegt bei 34,80 % der Jugendlichen vor, die höheren Altersklassen können eine leicht pathologische Aktivität nur in 21 % der Fälle aufweisen. Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen Ausfall der Transaminasen-Aktivität bei Hepatitis und dem Alter der Patienten zeigt also, daß ein solcher Zusammenhang besteht. Einschränkend muß jedoch betont werden, daß sich diese Beziehung nur dann bestätigt, wenn man Patientengruppen mit deutlichem Altersunterschied zum Vergleich heranzieht.

b) Transaminasenaktivität und Ikterusdauer

Will man die Beziehung zwischen der Transaminasenaktivi-

tät bei Krankenhausaufnahme und der Schwere der Erkrankung (als diese gilt hier die Ikterusdauer) prüfen, so muß man sich entschließen, als - relativ willkürlichen - Grenzwert zweier Gruppen die SGPT-Aktivität von 800 W.E. zu wählen. Man könnte sich bei der Festlegung des SGPT-Wertes von 800 W.E. auf die Daten der Tabelle 20a berufen, wonach der Durchschnittswert bei Patienten zwischen 10 und 20 Jahren 835 W.E. beträgt und eben diese Patienten auch die kürzeste Ikterusdauer haben (Tabelle I). (Vergleicht man zu differenzierte SGPT-Aktivitätsgruppen, wie sie in der Tabelle 21 aufgeführt sind, so schwanken die Durchschnittswerte zu sehr, um interpretiert zu werden). Es scheint sodann zwischen Schwere der Erkrankung und der Fermentaktivität eine gewisse Beziehung zu bestehen. Bei Patienten mit SGPT-Werten bis 800 beträgt die durchschnittliche Ikterusdauer 27 Tage, bei jenen Patienten mit einer über 800 W.E. liegenden SGPT-Aktivität beträgt sie 38 Tage. Ein solcher Zusammenhang wird auch von Melander und Mitarbeitern beschrieben.

Tabelle 21: SGPT-Aktivität und Ikterusdauer

SGPT in W.E.	Fallzahl	%	Durchschnittl. Ikterusdauer i.T.	
0/50	5	5,25	28,6	} 27,7
50/400	17	18,53	30,0	
400/800	11	11,99	24,6	
800/1200	19	20,71	38,2	} 38,4
1200/2000	26	28,34	41,1	
über 2000	13	15,18	36,0	

2. Die Cholinesterase bei Hepatitis

In den letzten Jahren berichteten mehrere Autoren über die mögliche Auswertung der Cholinesteraseaktivität in der Leberdiagnostik (Abderhalden (1), Schaffer/Popper (26), Maier (20), Lang (18)). Ihr diagnostischer Wert wird von einigen Untersuchern (siehe oben) als besonders oder ziemlich wertvoll bezeichnet, von anderen (Wildhirt (37)) ab-

gelehnt. Maier (20) berichtet, daß bei einer Untersuchung von 200 an akuter Hepatitis erkrankten Patienten eine relativ oder absolut stark herabgesetzte Cholinesteraseaktivität immer vorgelegen habe. Zurückhaltender in der Beurteilung sind Schaffer und Popper, die sagen, daß eine signifikante Erniedrigung der Cholinesterase einen Hinweis auf eine Leberschädigung ergebe. Lapps bezeichnet die Cholinesterase als brauchbaren Test zur Erkennung der anikterischen Hepatitis.

Lang (17) fand bei 40 eingehend untersuchten Hepatitis-kranken in 85 % die Cholinesterase erniedrigt, in 15 % normal. Er räumt ein, daß sich bezüglich der Diagnose eine geringere Treffsicherheit ergibt, als bei anderen Methoden (Transaminasen, Elektrophorese).

Bei dem vorliegenden Material wurde bei 163 akuten Hepatitisfällen die Cholinesterase-Aktivität bei Krankenhausaufnahme gemessen. (Über die Methodik siehe Lang (18), wo auch ausführlich über den einfachen "Blättchentest" berichtet wird). In 47,60 % der Fälle war die Ch.E. normal. In 52 % erniedrigt, (siehe Tabelle 25). Dieses Ergebnis weicht von den Befunden der zitierten Untersucher ab.

Da bei dem vorliegenden Krankenmaterial die Cholinesterase nur in etwa der Hälfte der Fälle einen Hinweis auf die Hepatitis gab, soll geprüft werden, inwieweit - da die Pseudocholinesterase in der Leber gebildet wird - der Grad der Cholinesteraseaktivität in Abhängigkeit von anderen, wegen ihrer Treffsicherheit allgemein anerkannten und eingeführten blutchemischen, bzw. enzymatischen Befunden steht.

a) Die Cholinesterase-Aktivität und die SGPT-Aktivität

Tabelle 22a: Beziehung zwischen SGPT und Cholinesterase (Werte von 96 Hepatitispatienten)

Cholinesterase (in %)	SGPT Mittel- wert in W.E.	Fallzahl	%
über 70	1144,62	45	48,80
70/35	1124,80	47	48,84
35/0	1368,30	4	3,46

Der Vergleich der mittleren SGPT-Erhöhungen mit der unterschiedlichen Aktivität der Cholinesterase zeigt, daß eine echte Beziehung zwischen Erhöhung der Transaminasen und der Cholinesterase im Serum nicht wahrscheinlich ist. Nur in den Fällen der stark reduzierten Cholinesterase (unter 35 %) kann man einen stark erhöhten Transaminasenmittelwert erkennen.

Benützt man, um eine mögliche Streuung der Transaminasenergebnisse auszuschließen, die Vergleichsmöglichkeit größerer Gruppen (Tabelle 22b), so kommt man zu dem gleichen Resultat: eine Beziehung scheint wieder nur im Falle einer stark erniedrigten Cholinesterase zu bestehen.

Tabelle 22b: Beziehung zwischen Transaminasenhöhe und Cholinesterase-Erniedrigung (Gruppenvergleich)

Cholin- esterase in %	0/50	50/400	400/800	800/1200	über 1200	Fall- zahl
über 70	4,44 (2)	13,32 (6)	13,32 (6)	28,86 (13)	39,96 (18)	45
70/35	6,39 (3)	23,43 (11)	8,52 (4)	10,65 (5)	51,12 (24)	47
35/0	-	-	50,00 (2)	-	50,00 (2)	4

b) Cholinesterase und Gammaglobuline

Bei 163 Patienten wurden die bei Klinikaufnahme gemessenen Gammaglobulinwerte mit den zum gleichen Zeitpunkt gefundenen Cholinesterase-Werten verglichen. Aus den in Tabelle 23a ersichtlichen Angaben ist zu schließen, daß im allgemeinen bei sinkender Cholinesterase-Aktivität eine Vermehrung der Gammaglobuline zu erwarten ist, denn bei jenen Kranken mit normalen Cholinesterase-Werten liegen die Gammaglobuline nur leicht über der Norm, während sie im Fall der unternormalen Cholinesterase schon deutlich (25,8 %) und im Falle der stark erniedrigten Cholinesterase erheblich erhöht sind (30,8 %).

Tabelle 23a: Mittelwerte der Gammaglobuline bei den Cholinesterase-Aktivitätsgruppen

Cholinesterase in %	Fallzahl	Mittelwert der Gammaglobuline in %
über 70	81	22,94
70/35	69 *	25,80
35/0	8	30,80

Zur Sicherung dieses Befundes soll die gleiche Frage anhand der Häufigkeitsverteilung in Tabelle 23a untersucht werden: Bei der Gruppe mit normalen Cholinesterase-Werten (Gruppe I) sind die Gammaglobuline in 22,14 % nicht erhöht; stark erhöht sind sie bei 17 % dieser Patienten, während diese Extremwerte bei der Gruppe mit unternormaler Cholinesterase doch in 20 % der Fälle gemessen wurden; normale Gammaglobulinwerte bestanden in dieser Gruppe nur bei 13 % dieser Patienten.

Wenn auch die Einschränkung gilt, daß der Befund aus Tabelle 23a die Eindeutigkeit der Aussage aus Tabelle 23b nur zurückhaltend bestätigt, so scheint doch die Feststellung erlaubt, daß zwischen Cholinesterase-Aktivität und Gammaglobulinvermehrung ein gewisser Zusammenhang besteht in dem Sinne, daß bei niedriger Cholinesterase oft ein Gammaglobulinanstieg beobachtet wird.

Tabelle 23b: Vergleich der Gruppen der Cholinesterase-Aktivität mit den Gruppen der Gammaglobulinvermehrung

Cholin- esterase in %	Gammaglobuline in %				Fallzahl
	unter 20	20/25	25/30	über 30	
über 70	22,14 (18)	29,52 (24)	30,75 (25)	17,22 (14)	81
70/35	13,36 (8)	44,10 (30)	29,40 (20)	20,58 (14)	69
unter 35	-	25,00 (2)	25,00 (2)	50,00 (4)	8

c) Cholinesterase-Aktivität und Alter der Patienten

Vergleicht man die Mittelwerte der Cholinesterase der einzelnen Altersklassen, so überrascht zunächst, daß die alten Patienten (50/80 J.) im Durchschnitt eine deutlich normale Cholinesterase-Aktivität aufweisen, während alle anderen Altersgruppen eine im Mittel - annähernd gleiche - leichte Erniedrigung haben.

Tabelle 24a: Vergleich der Mittelwerte der Cholinesterase der einzelnen Altersgruppen

Altersklasse in Jahren	10/20	20/30	30/50	50/80
Cholinesterase- Mittelwert in %	65,03	69,38	65,30	79,00

Mit Hilfe einer Untersuchung, die eine detaillierte Aussage ermöglicht, wird geprüft, ob dieser Befund zu Recht besteht.

Tabelle 24b: Beziehung zwischen Altersgruppen und initialer Cholinesterase-Aktivität

Cholinesterase in %	Altersklasse in Jahren			
	10/20	20/30	30/50	50/80
über 70	33,30 (9)	44,50 (25)	51,00 (25)	61,18 (19)
70/35	66,60 (18)	48,44 (28)	36,72 (18)	32,20 (10)
35/0	-	5,34 (3)	18,24 (6)	6,74 (2)
Gruppengröße	27	56	49	31

Das oben gefundene Ergebnis wird bestätigt: Bei den jugendlichen Patienten fand sich bei nur 33 % eine normale Cholinesterase; mit zunehmendem Lebensalter stieg der Anteil der "Normalfälle" über 44 % bei Gruppe II und 51 % bei Gruppe III, bis 61 % bei Gruppe IV, den ältesten Patienten, an. Genau umgekehrt ist die Verteilung der leicht

erniedrigten Cholinesterase. Bei den jugendlichen Patienten findet sie sich in 66 % der Fälle, bei den ältesten nur bei 32 %.

Über die Verteilung der stark erniedrigten Cholinesterase sollte wegen der geringen Zahl der Fälle keine Deutung erfolgen, jedoch wird darauf hingewiesen, daß sich bei jugendlichen Patienten eine extrem erniedrigte Cholinesterase nie fand.

Ergebnis: Eine Altersabhängigkeit der Cholinesterase-Aktivität besteht insofern, als die Aktivität bei Hepatitiskranken jüngeren Alters häufiger vermindert ist als bei älteren und umgekehrt eine normale Aktivität eher im höheren Lebensalter gefunden wird.

d) Cholinesterase und Ikterusdauer

Tabelle 25: Beziehung zwischen Cholinesterase und Ikterusdauer

Cholinesterase in %	Fallzahl	%	Ikterusdauer in Tagen
über 70	78	47,58	31,5
70/35	74	45,15	32,3
35/0	11	6,71	37,3

Bei 163 Hepatitiskranken wurde die Relation zwischen Cholinesterase-Aktivität und Ikterusdauer untersucht. Die Ikterusdauer nahm mit Verminderung der Cholinesterase-Aktivität zu: bei Patienten mit normalen Werten betrug sie 31 Tage, bei jenen mit stark erniedrigter Aktivität bereits 37 Tage. Der Unterschied zwischen den beiden besonders wichtigen, weil die Grenze des normalen zum pathologischen Reaktionsausfall darstellenden Gruppen - der normalen und der unternormalen Cholinesterase - war nicht sehr kennzeichnend. Bei normaler Cholinesterase war die Ikterusdauer 31 Tage, bei unternormaler 32 Tage. Eine Erklärung für dieses unerwartete Verhalten soll gesucht werden.

Wenn man den Befund des weiteren Verlaufs der Hepatitis, d.h. der sich in einer verkürzten Ikterusdauer ausdrückt, bei jugendlichen Patienten berücksichtigt (siehe Tabelle I),

so kann man das vorliegende Ergebnis (siehe oben) mit dem Befund der Untersuchung über Cholinesterase-Aktivität und Lebensalter in Beziehung bringen: Jugendliche Patienten weisen zu 66 % eine unternormale Cholinesterase-Aktivität auf, und haben andererseits die kürzeste Ikterusdauer. Patienten älterer Altersklassen weisen häufig einen normalen Cholinesterase-Wert auf (Tabelle 24a und b), zeigen aber eine verlängerte Gelsuchtphase. Es ließe sich somit das Ergebnis der nicht wesentlich verlängerten Gelbsuchtphase bei Hepatitiskranken mit unternormaler Cholinesterase gegenüber jenen mit normaler Cholinesterase mit der Tatsache erklären, daß sich der Anteil der Patienten mit erniedrigter Cholinesterase-Aktivität und kurzer Ikterusdauer aus der gleichen Altersgruppe rekrutiert.

VI. Corticoid-Therapie bei Hepatitis

1. Corticoidmedikation

Zunächst soll hier die Corticoidmedikation bei 66 an akuter Hepatitis erkrankten Patienten besprochen werden. Verwendet wurden neuere synthetische Derivate des Cortison (Prednison, bzw. Prednisolon). Die Indikation der Corticoidtherapie war dann gegeben, wenn

1. innerhalb der ersten Behandlungswoche das indirekte Serumbilirubin bei einem Anfangswert von 10 mg% weiter signifikant anstieg,
2. das bei Behandlungsbeginn über 10 mg% gefundene Serumbilirubin nach einer Woche keine rückläufige Tendenz zeigte,
3. das Allgemeinbefinden schlecht und die Inappetenz ausgeprägt waren.

Bei den meisten Patienten handelte es sich, der Symptomatologie bei schweren Verläufen entsprechend, um Kombinationen von 1. und 3., bzw. 2. und 3.

Tabelle 26a: Corticoiddosis bei 66 Hepatitisfällen

Fallzahl	%	Initiale durchschnittl. Dosis	Durchschnittl. Gesamtdosis	Durchschnittl. Dauer d.Cort. Therapie
66	25,76	21,9 mg	157,8 mg	12 Tage

Die höchste Gesamtdosis betrug 490,0 mg (Ultracorten) während eines Zeitraums von 27 Tagen, die höchste Einzeldosis 62 mg. Dosierungen dieser Größenordnung wurden nur bei Einführung der Cortisonderivate in die Hepatitis-therapie erreicht, wie sich ja anhand der wesentlich niedrigeren Durchschnittsdosis in Tabelle 26a ergibt. Bei schweren Fällen waren sowohl Gesamt- als auch initiale Einzeldosis (Dosis, mit der die Behandlung begonnen wurde) erheblich unter diesen Maximalwerten).

Die von verschiedenen Untersuchern angegebene Gefahr der Leberverfettung (Büchler, Wildhirt (36), zitiert nach Wildhirt) fand bei der hier durchgeführten Therapie nicht die Voraussetzung, da das 10-Tage-Limit, innerhalb dessen nach Schmidt (27), Kühn (15), eine Leberverfettung nie beobachtet wurde, nicht nennenswert überschritten wurde: die durchschnittliche Dauer der Corticoidtherapie betrug 12 Tage. Die ausgedehnteste Behandlung mit Prednison wurde mit 31 Tagen Dauer gefunden; allerdings handelte es sich bei diesem Patienten um eine über 20 Tage gegebene Erhaltungsdosis von 5 mg/die.

2. Corticoideffekt

Worin zeigt sich nun der therapeutische Effekt, wenn durch die Verwendung von Prednison und Prednisolon "das therapeutische Repertoire bei der Behandlung der akuten Virushepatitis eine entscheidende Bereicherung erfahren hat"? (Siede).

Übereinstimmend wird von allen Autoren die rasche Besserung des Appetits und des Allgemeinbefindens betont (Siede (29, Kühn und Bauer (15), Lang (17)).

Widersprechend sind die Meinungen über die Wirkung der Cortisonderivate auf Ikterusdauer und Behandlungsdauer. Markoff und Mitarbeiter (21), ebenso Siede (29) und Lang (17) haben eine schnellere Beseitigung der Gelbsucht und verkürzte Krankheitsdauer gesehen. Kühn und Bauer konnten keine Verkürzung des Krankheitsverlaufs und der Gelbsuchtdauer erkennen und auch Wildhirt (36) teilt über das Ergebnis der vergleichenden Hepatitistherapie an 10 Kliniken mit 6 verschiedenen Behandlungsgruppen mit, daß keine medikamentöse Gruppe, auch jene Behandlungsgruppe mit Prednison, ein besseres Resultat oder eine verkürzte Behandlungsdauer erzielen konnte als jene mit der Basistherapie.

Über das Ergebnis der Prednisontherapie bei 66 Patienten mit akuter Hepatitis soll nun hier berichtet werden.

Ein Vergleich mit Untersuchungsergebnissen einer Kontrollgruppe, bei der die Patienten mit der üblichen Therapie (Glucose, Laevulose, Vitamin B-Komplex, Vitamin C) behandelt wurden, konnte nicht durchgeführt werden, da bei den Kranken dieser Gruppe bereits die Ausgangssituation anders, d.h. das initiale Serumbilirubin niedriger und damit ein leichter Krankheitsverlauf vorauszusehen war (siehe Tabelle 26b). Die Kriterien für die Prednisontherapie waren, wie schon erwähnt (Seite 43), der Allgemeinzustand, der Grad der Inappetenz und das Verhalten des Serumbilirubins. Um die Ausgangssituation zu illustrieren, wurde eine Tabelle angefertigt, die die Durchschnittswerte verschiedener blutchemischer, bzw. enzymatischer Untersuchungen bei Klinikaufnahme wiedergibt.

Tabelle 26b: Die Mittelwerte verschiedener Laboruntersuchungen bei Behandlungsbeginn

Therapie	Fallzahl	%	Serumbilirubin in mg %	Thymol	Ch.E.	Gammaglobuline in %
Cortison- gruppe	66	23,76	16,4	6,8	69,5	29,05
(Basis- therapie- Gruppe	58	20,88	12,4	6,1	64,1	26,30)

Der erste Erfolg der Prednisonbehandlung macht sich schon innerhalb der ersten 2 - 3 Behandlungstage bemerkbar: eindrucksvolle Besserung des Allgemeinbefindens, Appetitsteigerung.

Um darüber hinaus zu einem objektiven Befund über die Cortisonwirkung zu kommen, wurde neben der Darstellung der mittleren Gelbsucht- und Behandlungsdauer auch untersucht, wie sich die blutchemischen, bzw. enzymatischen Befunde während des Behandlungsverlaufs verhalten. Es wurden die Mittelwerte vom Beginn der Behandlung bis zum Ende des Gelbsuchtstadiums berechnet. Ein Vergleich der Ikterusdauer zwischen mit Prednison behandelten Hepatitiskranken und Patienten, bei denen nur eine Basistherapie durchgeführt worden ist, konnte aus den oben ausgeführten Gründen nicht angestellt werden.

Tabelle 26c: Mittelwerte* der Corticoidgruppe

Therapie	Ikterus- Dauer	Behandlg. Dauer	Serum- bilir. in mg%	Gamma- glob. in %	Ch.E. in %	Thymol (T.E.)
Corticoid- gruppe	38,9	56,3	5,9	24,9	77,3	5,3

* Mittelwerte, die sich aus allen Messungen während der Behandlung ergaben!

Bei Durchsicht der Krankenprotokolle fällt bei den Prednisonpatienten eine wegen des anfangs hohen Bilirubinwertes besonders eindrucksvolle Rückbildungsgeschwindigkeit des Serumbilirubins während der ersten Behandlungswoche auf. Um diese Erscheinung auch statistisch festzuhalten, soll die Geschwindigkeit des Abfalls des Bilirubinspiegels im Serum mit dem Einsetzen der Behandlung berechnet werden.

Tabelle 26d s. Seite 47.

Tabelle 26d: Rückbildungsgeschwindigkeit des
Serumbilirubins

Ausgangswert	Corticoidfälle	
	16,40 mg%	100 %
am 6. Tag	8,15 mg%	51,4 %
am 14. Tag	4,59 mg%	72,4 %
am 22. Tag	2,15 mg%	87,0 %

Es ist erkennbar, daß der Bilirubinspiegel bereits nach 6 Tagen sehr stark abgefallen ist, d.h. unter die Hälfte des Ausgangswertes (im Durchschnitt um 51,4 %). Insgesamt läßt sich über den Effekt der Corticoidtherapie sagen, daß sie eine bemerkenswerte subjektive Besserung bringt. Die Rückbildungsgeschwindigkeit des erhöhten Serumbilirubins ist eindrucksvoll.

E. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Ein Krankengut von 278 Hepatitispatienten diente einer umfassenden kasuistischen Studie über die Hepatitis epidemica. Die Aufgabe bestand vor allem darin, Beziehungen zweier verschiedener Größen, z.B. die Korrelation zwischen Cholinesterase-Aktivität und Transaminasenerhöhung zu untersuchen. Im einzelnen wurden folgende Resultate erzielt:

1. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und Ikterusdauer.
2. Bei den Patienten mit weniger als 50 Jahren besteht keine Beziehung zwischen Behandlungsdauer und Alter. Bei den Patienten, die älter als 50 Jahre sind, ist die Behandlungsdauer verlängert.
3. Bei den Patienten unter 30 Jahren ist die Dauer des Prodromalstadiums vom Alter unabhängig. Jenseits des 30. Lebensjahres besteht eine Beziehung zwischen Alter und Prodromidauer.
4. Im gleichen Sinne wie in 3. ist die Krankheitsdauer bei Patienten unter 30 Jahren nicht altersabhängig. Jenseits des 30. Lebensjahres besteht ein Zusammenhang zwischen Alter und Krankheitsdauer.
5. Die Ikterusdauer zeigt bei der Hepatitis eine große Variabilität. Die durchschnittliche Ikterusdauer betrug 30 Tage. In den meisten Fällen (23,40 %) hatte sich der Bilirubinspiegel nach 3 Wochen normalisiert.
6. Ebenso variiert die Behandlungsdauer. Die Mehrzahl der Patienten befand sich 6 Wochen in Behandlung (35,64 %). Die durchschnittliche Behandlungszeit betrug 48 Tage.

7. Die durchschnittliche Prodromidauer betrug 15 Tage.
Bei 42 % der Patienten waren die Prodromalerscheinungen innerhalb von 2 Wochen abgeklungen.
8. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 62 Tage.
Über die Hälfte der Patienten (53,28 %) waren 7,8 und 9 Wochen krank.
9. Die häufigsten Prodromalsymptome waren Inappetenz (77,86 %) und Müdigkeit (68,40 %). Überraschend häufig bestanden rheumatische Beschwerden: in 30,88 % der Fälle.
10. Bei 19,80 % der Patienten bestand eine anamnestisch gesicherte Infektionsquelle.
11. In nahezu 60 % finden sich normale, in 36 % leicht erniedrigte Leukocytenwerte.
12. Die BKS, die zu Beginn der Hepatitis häufig normal ist (bei 61 %), zeigt sich in den meisten Fällen während des Krankheitsverlaufs zwar nicht stark, jedoch deutlich beschleunigt, (über 60 %).
13. Bei 33 % der Patienten ist das Gesamteiweiß erniedrigt.
14. Die Gammaglobuline sind in 88 % der Fälle über 20 % vermehrt.
15. Zwischen Ikterusdauer und bei Behandlungsbeginn gefundener Gammafraktion besteht keine Beziehung.
16. Die Rückbildungsgeschwindigkeit der pathologisch erhöhten Gammaglobuline ist altersabhängig. Bei jüngeren Patienten normalisieren sie sich rascher als bei Älteren.
17. Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung bei der Hepatitisdiagnose wird bestätigt: in 87,57 % der Fälle ist das Serumeisen deutlich erhöht.

18. Die Treffsicherheit des Thymoltrübungstests ist groß: bei 95,20 % der Patienten ist er pathologisch.
19. Eine Beziehung zwischen Ikterusdauer und Thymoltrübung ist im allgemeinen nicht gegeben. Nur bei normaler Reaktion (unter 2 T.E.) ist die Ikterusdauer deutlich verkürzt, bzw. bei extrem pathologischem Ausfall (über 2 T.E.) deutlich verlängert.
20. Bei 18 % der Patienten lag das Serumbilirubin im Verlauf der Erkrankung über 15 mg%.
21. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem bei Krankenhausaufnahme gefundenen Serumbilirubinwert und der Ikterusdauer.
22. Eine Beziehung zwischen Serumbilirubinspiegel und Höhe der alkalischen Phosphatase besteht nicht.
23. Zwischen Lebensalter und Transaminasenaktivität ist eine altersabhängige Beziehung zu erkennen. Bei älteren Patienten ist die Transaminasenaktivität größer.
24. Ein Zusammenhang zwischen SGPT-Aktivität und Ikterusdauer ist insofern gegeben, als bei Transaminasenwerten über 800 W.E. die Ikterusdauer deutlich verlängert ist.
25. In 47 % der Fälle war die Cholinesterase normal und nur in 53 % erniedrigt.
26. Eine Beziehung zwischen Cholinesterase und Transaminasenaktivität scheint nach den vorliegenden Untersuchungen nicht zu bestehen.
27. Ein gewisser Zusammenhang zwischen Cholinesterase und Gammaglobulinfraktion läßt sich erkennen. Im allgemeinen nehmen die Gammaglobuline bei verminderter Cholinesterase zu.

28. Eine Beziehung zwischen Cholinesterase und Alter der Patienten besteht insofern als eine normale Cholinesterase bei älteren Patienten häufiger zu finden ist als bei jüngeren.
29. Die Wirkung der Cortisonderivate bei der Hepatitis-therapie hat zunächst einen subjektiven Effekt: deutliche Besserung des Allgemeinbefindens und des Appetits.
30. Die Rückbildungsgeschwindigkeit des über 10 mg% erhöhten Serumbilirubins bei der Corticoidgruppe ist eindrucksvoll.

F.

Literaturverzeichnis

- (1) Abderhalden, R. Klin.Enzymologie, Thieme 1958
- (2) Brugsch, Th. und
E. Schürer Berl.klin.Wschr. 1, 601 (1919)
- (3) Büchmann, P. und
H. Schulze-Busoff Med.Klinik 44, 881 (1948)
- (4) Findlay, G.M. Dtsch.Z.Verdaunungskrankheiten,
271 (1953)
- (5) Frishauf, H. Klin.Wschr. 39, 87 (1961)
- (6) Gutzeit, K. Münchn.Med.Wschr. 89, 8 (1942)
- (7) " " Verhandl.dt.Ges.inn.Med. (1943)
- (8) Henneberg, G. Bundesgesundheitsblatt (1962)
- (9) Hofmann, L. Zschr.inn.Med. 7, 965 (1952)
- (10) Holm, K. Arb.Med.Hefte 8, (1939)
- (11) Howard, R. and
C.J. Watson Arch.int.Med. 80, 1 (1947)
- (12) Kalk, H. Materia medica 2, 1 (1962)
- (13) Kirberger, E. und
G.A. Martin Dtsch.Archiv klin.Med. 197,
268 (1950)
- (14) Kommerell, B. und
F.H. Franken Dtsch.med.Wschr. 81, 1959 (1956)
- (15) Kühn, H.A. und H.Baur Dtsch.med.Wschr. 85, 4 (1960)
- (16) Kutschera, W. Wien.med.Wschr. 106, 133 (1956)
- (17) Lang, W. Internist 2, 330 (1961)
- (18) Lang, W. und
G. Intsetsuloglu Klin.Wschr. 40, 312 (1962)
- (19) Lucke, B. Americ.J.Path. 20, 471 (1944)
- (20) Maier, E.H. Dtsch.med.Wschr. 40, 312 (1962)
- (21) Markoff, N. und
E. Minder u. H. Göll Dtsch.med.Wschr. 83, 2154 (1954)
- (22) Pasqualine, R. e
Q.M. Frango Prensa med.Argent. 41, 453 (1953)
- (23) Riva, G. Das Serumeiweißbild des Menschen,
Huber 1959
- (24) Ruppert, F. Zschr.exper.Med. 116, 378 (1950)
- (25) " " Ärztl.Laborat. 2, 374 (1956)
- (26) Schaffer, E. and
H. Popper Liver structure and function,
New York - London,(1957)
- (27) Schmiat, E.W. Fortschritte der Gastroenterologie,
Thieme, (1959)

- (28) Selander, P. Acta pediatr. 23, 4 (1939)
- (29) Siede, W. Virushepatitis und Folgezustände, Barth, (1958)
- (30) Störmer, W. Med.Klinik 305, (1946)
- (31) Straub, H.H. Zschr.klin.Med. 143, 310 (1943)
- (32) Stuhlfauth, K. Dtsch.Militärarzt 6, 591 (1941)
- (33) Teichmann, W. Untersuchungen zur Klinik und Epidemiologie der Hepatitis epidemica, Fischer (1962)
- (34) Tuman, H.J. and E.M. Cohn Gastroenterology 12, 92,(1949)
- (35) Watson, G.J. and F.W. Hoffbauer Ann.int.Med. 25, (1946)
- (36) Wildhirt, E. Ther.d.Gegenwart 188, (1961)
- (37) " " Materia medica 14, 23, (1961)

Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr.med. W. L a n g danke ich
sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die
freundliche Unterstützung meiner Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Egon H. Mayer, wurde am 29.3.1935 als Sohn des Arztes Dr.med. Johann Mayer und seiner Ehefrau Margarete in Mramorak, Jugoslawien, geboren.

Nach der Flucht im Jahre 1944, dem Besuch der Volksschule in Dachau und dem Übertritt in die Klenze-Oberrealschule in München, legte ich 1957 die Reifeprüfung ab.

Vom W.S. 1957 bis zum S.S. 1963 studierte ich an der Universität München Medizin.

